



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

Indicadores ambientales de la incidencia de la
Fiebre Maculosa en el estado de Sao Paulo
(Brasil)

*Environmental indicators of the Spotted Fever's incidence
in Sao Paulo state (Brazil)*

Autora

ALBA LUNA CASADO GONZÁLEZ

Director

AGUSTÍN ESTRADA PEÑA

Facultad de Veterinaria

2016

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Abstract.....	4
3. Introducción.....	5
2.1 Garrapatas, patógenos y salud humana.....	5
2.2 Rickettsiosis: Fiebre Manchada por <i>Rickettsia rickettsii</i>	5
2.2.1 Fiebre Manchada.....	6
4. Justificación y objetivos.....	11
5. Métodos.....	12
5.1 Fuentes de datos.....	12
5.1.1 Incidencia en humanos.....	12
5.1.2 Datos del clima.....	13
6. Resultados.....	17
7. Discusión.....	20
8. Conclusiones.....	24
9. Conclusions.....	25
10. Valoración personal.....	26
11. Bibliografía.....	27
12. Anexos.....	30

1. RESUMEN

La Fiebre Manchada (o maculosa en portugués), causada por *Rickettsia rickettsii* es una enfermedad zoonótica transmitida por *Amblyomma sculptum* y *Amblyomma aerolatum*, y *Rhipicephalus sanguineus* potencialmente. En Brasil se sitúa como la zoonosis transmitida por garrapatas de mayor importancia por su carácter re-emergente, pero la mayor incidencia se da en el estado de Sao Paulo. El aumento de poblaciones de las capibaras, el principal reservorio, resulta esencial para la amplificación de la infección, pero además, algunos factores climáticos podrían estar detrás de esta re-emergencia.

En este trabajo se ha tratado de elaborar un modelo de predicción ambiental capaz de predecir la incidencia de Fiebre Manchada en el estado de sao paulo en función de determinadas variables derivadas del clima. Se trata de un modelo de regresión múltiple para el que se ha utilizado una base de datos del clima interpolados, documentación geográfica y los datos de incidencia por municipio de la enfermedad, según la Secretaria de estado de salud de Sao Paulo.

De acuerdo con los resultados, la incidencia se verá favorecida por las variables de temperatura media anual en primer lugar, seguida de la temperatura media del trimestre más seco, la precipitación media anual y la precipitación media del trimestre más seco. Sin embargo, influirán negativamente a la incidencia de Fiebre Manchada: la temperatura media del trimestre más cálido, temperatura media del trimestre más frío, la precipitación media de trimestre más húmedo y la precipitación media de trimestre más frío.

Este modelo muestra como las temperaturas bajas, una precipitación media elevada y una alta cantidad de lluvia en los momentos más fríos del año, son perjudiciales para todos los eslabones de la cadena epidemiológica, por lo que la incidencia no será tan alta como en condiciones de temperaturas más cálidas.

Palabras clave: Fiebre Manchada, zoonosis, *Rickettsia rickettsii*, capibara, Sao Paulo, clima.

2. ABSTRACT

The Spotted Fever, caused by *Rickettsia rickettsii*, is a zoonotic disease transmitted by *Amblyomma sculptum* and *Amblyomma aerolatum*, and, potentially, *Rhipicephalus sanguineus*. In Brazil, it is considered as the tick-borne zoonosis of mayor relevance due to its reemerging nature, but the biggest impact takes place in Sao Paulo State. The increase of the capybara's populations, the main reservoir, is essential to the expansion of the disease, but certain climatic factors could be behind this reemergence.

In this dissertation, an environmental prediction, capable of forecast the spotted fever's incidence in Sao Paulo State according to certain climatic conditions has been developed. A multiple regression model has been carried out, considering the best combination of meaningful variables, with an interpolated data base of the weather, geographic records and the disease incidence figures, according to Sao Paulo's Secretary of State of Health.

In accordance to the results, the incidence will be primarily facilitated by the average annual temperature, followed by the average temperature of the driest quarter, the average annual rainfall and the average rainfall of the driest quarter. Nevertheless, the following factors will have a negative impact over the spotted fever's incidence: the average temperature of the hottest quarter, the average temperature of the coldest quarter, the average rainfall of the wettest quarter and the average rainfall of the coldest quarter.

This model shows that low temperatures, a high average annual rainfall and a high amount of precipitation in the coldest periods of the year are detrimental factor to all the steps of the epidemiological chain, so the incidence will not be as high as in warm temperature conditions.

Key words: Spotted Fever, zoonosis, *Rickettsia rickettsii*, capybara, Sao Paulo, clime.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Garrapatas, patógenos y salud humana

Las enfermedades transmitidas por las garrapatas constituyen un importante problema para la salud humana y animal. La epidemiología de estos procesos ha estado siempre ligada a un círculo formado por la interacción de la triada reservorio-vector-hombre, en el que juegan un papel esencial el medio ambiente, las costumbres sociales y otros factores relacionados con el desarrollo del vector, los reservorios y el hospedador final. (Süss et al., 2008)

Las garrapatas y los patógenos que transmiten son elementos que forman parte del ecosistema (Zarza et al. 2013). Por lo general, el ecosistema se encuentra en equilibrio, un estado dinámico por el cual se regulan de manera continua los mecanismos de interacción entre sus componentes, en este caso las densidades de población de los reservorios y los vectores, y la capacidad de circulación de los patógenos. La alteración del ecosistema, por acción humana o por fenómenos de la propia naturaleza, provoca un reajuste de las relaciones entre los organismos que lo forman. La pérdida de biodiversidad es un claro ejemplo de alteración y reordenación del equilibrio que transforma el ecosistema. Estudios recientes demuestran cómo la pérdida de biodiversidad, especialmente la relativa a los mamíferos, provoca la proliferación y transmisión de patógenos vehiculados por las garrapatas, y supone un riesgo para la salud de las personas (Keesing et al. 2010). Esto se debe a que se altera la composición, la abundancia y la distribución de animales, vectores y patógenos que juegan un importante papel en los ciclos de transmisión de ciertas enfermedades zoonóticas (Soler-Tovar et al. 2013). Así pues, la alteración de ecosistemas los convierte en escenarios de riesgo para la salud del ser humano (Zarza et al. 2013).

También hay que considerar que el contacto del ser humano con los ecosistemas silvestres aumenta continuamente, bien como resultado de la explotación de recursos naturales o de la fragmentación del hábitat, que a su vez es resultado de una multitud de causas. Esto implica invariablemente una mayor exposición frente a los patógenos transmitidos por artrópodos, que no solo actúan como vectores, sino que también se configuran, junto a la fauna silvestre, como principales reservorios. (Zarza et al. 2013; Campos et al. 2016)

3.2 Rickettsiosis: Fiebre Manchada por *R. rickettsii*.

Las rickettsiosis son un grupo de enfermedades infecciosas distribuidas mundialmente, algunas de las cuales son zoonosis. Están producidas por bacterias del género *Rickettsia*, familia Rickettsiaceae. Se trata de bacterias intracelulares y su ciclo vital transcurre en parte o en su totalidad en un artrópodo vector. En el ciclo biológico de las rickettsias intervienen diversos mamíferos (reservorios) y artrópodos (piojos, pulgas, garrapatas y otros ácaros) que actúan como reservorios y/o vectores y como hospedador accidental actúa el ser humano. (Ausina Ruiz & Moreno Guillén, 2006)

El género *Rickettsia* incluye en la actualidad dos grupos de micro-organismos, el grupo del tifus o fiebres tíficas (Typhus group-TG) que engloba especies que son transmitidas por piojos y pulgas, y el grupo de las Fiebres Manchadas (spotted fever group- SFG) en el que se recogen multitud de especies transmitidas por garrapatas. Este último grupo, el grupo de las fiebres manchadas, incluye la Fiebre de las Montañas Rocosas o Fiebre Manchada, la Fiebre Botonosa Mediterránea y el síndrome conocido como TIBOLA. Todas ellas están consideradas emergentes y re-emergentes en la actualidad (Socolovschi et al. 2009)

3.2.1 Fiebre Manchada.

La Fiebre Manchada o Fiebre Exantemática (también conocida como brazilian spotted fever o fiebre de São Paulo), es una enfermedad infecciosa, febril, aguda, de gravedad variable, cuya transmisión a los humanos se produce a través de la picadura de garrapatas infectadas por bacterias de la especie *Rickettsia rickettsii*. Es el mismo agente que causa la Fiebre de las Montañas Rocosas de Estados Unidos, aunque los vectores, los reservorios, y los procesos que regulan su transmisión, son diferentes. Su manifestación más llamativa es la aparición de un exantema maculopapular en la piel que puede evolucionar a un desenlace fatal si no se diagnostica y trata a tiempo (Angerami et al. 2013).

Las primeras manifestaciones clínicas son algo inespecíficas: fiebre, cefalea, y mialgia intensa. Después pueden aparecer diferentes afecciones vasculares que se manifiestan en la piel a través de un exantema maculopapular característico. En los casos más graves de la enfermedad, puede evolucionar a hemorragias y a fallo multiorgánico que conducen a la muerte. Responde al tratamiento con tetraciclinas y cloranfenicol, pero por sus síntomas iniciales inespecíficos, es muy frecuente la falta de sospecha clínica de la etiología por *Rickettsia*. Este hecho explicaría unas tasas de letalidad fluctuantes desde 20 y 40% hasta 95% (Abarca & Oteo 2014).

Los procesos clínicos producidos por este agente se han ido identificados en diferentes países del continente americano donde representa un problema de salud pública (Socolovschi et al. 2009), como Estados Unidos (Dahlgren et al. 2012), Canadá (Gibbons, 1939), México (Zavala-Castro et al. 2006), Costa Rica (Fuentes, 1986), Panamá (Estripeaut et al. 2007), Colombia (Hidalgo et al. 2007), Argentina (Paddock et al. 2008) y Brasil, siendo este último uno de los más significativos puesto que constituye la principal zoonosis transmitida por garrapatas (Szabo et al. 2013) .

Además de *R. rickettsii*, la especie próxima *Rickettsia parkeri* está presente en otros países de Sudamérica (Labruna et al. 2011) y aún se duda si los diagnósticos y las tasas de incidencia de algunos países son el resultado de la mezcla de casos producidos por ambas especies. Fuera de este continente, la infección por agentes del género *Rickettsia* está provocada por otras especies (Abarca & Oteo 2014).

Se considera que la Fiebre Manchada es endémica en la región sudeste de Brasil, en los estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Espírito Santo y Paraná, pero la incidencia más alta se registra en el estado de São Paulo, debido probablemente a la mayor densidad de población, al mayor contacto de los humanos con el hábitat en el que existen las garrapatas infectadas, o a la proliferación de ciertos hospedadores, como la capibara, que se comportan como reservorios del patógeno o como hospedadores de las garrapatas que la transmite a los humanos. En el estado de São Paulo, y según datos del Departamento de Salud Pública, se confirmaron 68 casos en el año 2012, de los cuales 37 resultaron mortales. En el año 2011 se informó del fallecimiento de 33 personas de los 70 casos registrados (Szabo et al. 2013).

Los primeros registros de Fiebre Manchada brasileña en São Paulo datan del año 1929. Hasta la década de los 80 no existen datos consistentes, pues no se había acordado ni una definición armonizada del caso clínico, ni unas herramientas adecuadas para la colección de los datos. A partir de 1985, la enfermedad comenzó a emerger de manera endémica y en el año 2001 pasó a formar parte de la lista de enfermedades de declaración obligatoria en el país. Desde entonces se ha ido incrementando el número de casos observados, habiéndose notificado un total de 1346 casos hasta el año 2015 para todo el país. En el periodo entre los años 1997 y 2010 se notificaron en Brasil un total de 868 casos confirmados, de entre los cuales 227 resultaron óbitos (Pinter et al. 2013).

Esta clara reemergencia de la enfermedad en los últimos años podría ir unida a una mayor vigilancia epidemiológica o a mejoras de las técnicas diagnósticas. Sin embargo, se ha

especulado acerca de la posibilidad de que una serie de causas ecológicas, entre las que cabe citar la tendencia del clima o la sobrepoblación de ciertos vertebrados, pudieran estar detrás de resurgencia observada.

Se considera que existen dos especies de garrapatas de la familia Ixodidae en Brasil, que serían los principales vectores de la Fiebre Manchada: *Amblyomma sculptum* y *Amblyomma aureolatum*, aunque algunos estudios de laboratorio han demostrado que *Rhipicephalus sanguineus* también podría comportarse como un vector eficaz (Szabo et al. 2013) La taxonomía de las especies de *Amblyomma* que se extienden por la zona en cuestión ha sufrido grandes cambios en los últimos años. La especie que se consideraba única y que recibía la denominación de *A. cajennense* consta en realidad de seis especies perfectamente separadas y segregadas ecológicamente. Estas conclusiones se apoyan tanto en estudios de cruces en el laboratorio como en datos de la biología molecular de diferentes poblaciones capturadas en todo el subcontinente Sudamericano. *Amblyomma sculptum* forma parte de este grupo de seis especies y es la principal responsable de la transmisión de *R. rickettsii* al menos en Brasil. Su distribución en Brasil está asociada al bioma de sabana (el Cerrado), y a zonas degradadas del bosque atlántico, en los estados de la costa y del centro y este del país (Nava et al. 2014).



Figura 1. Garrapatas del género *Amblyomma* alimentándose sobre una capibara.

Fuente: Agustín Estrada Peña, Universidad de Zaragoza, España.

En el ciclo vital de los ixódidos, las hembras se alimentan de la sangre del hospedador. Las garrapatas se infectan al ingerir sangre de animales infectados o también mediante el paso de las bacterias desde la hembra de garrapata infectada a los huevos. Los humanos es un hospedador accidental de estos organismos, y la infección se produce cuando una garrapata infectada se alimenta e inocular las partículas infectantes con su saliva. Tras alimentarse, las hembras fecundadas caen, comienza la puesta de huevos en el suelo, y muere. La bacteria tiene transmisión trans-ovárica (desde la garrapata infectada a los huevos) por lo que los huevos quedarán infectados. La bacteria también tiene transmisión trans-estadial es decir, la bacteria se mantendrá en los diferentes estadios del ciclo vital de la garrapata. Los huevos se desarrollan hasta eclosionar las larvas que comenzarán un periodo de búsqueda activa del hospedador. Se alimentarán durante algunos días y realizarán la muda a ninfas una vez ya en el suelo. Las ninfas buscaran de nuevo un tercer hospedador y tras la muda, aparece el estadio de adulto que da lugar a un nuevo ciclo. Gracias a la transmisión y trans-ovárica y transestadial se asegura la persistencia de la bacteria en el foco activo de la enfermedad. (Estrada Peña 2015)

Un hospedador muy apropiado para *A. sculptum* es la capibara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) (figura 2), un roedor semiacuático y gregario, ampliamente distribuido por Sudamérica. Se trata del roedor más grande del mundo, que escoge para vivir zonas cercanas a fuentes de agua. Cuando es infectado por la garrapata no desarrolla ninguna enfermedad, pero puede transmitir la infección a nuevas garrapatas no infectadas.

En el sudeste de Brasil, las poblaciones de este roedor se han incrementado notablemente en los últimos años. Las densidades más altas se han registrado en hábitats antropogénicos favorecidos por la alteración de paisajes (Ferraz et al. 2009). También es mayor la interacción de los humanos con las zonas en las que viven las capibaras, debido a que pueden encontrarse en parques y jardines públicos. La disminución de sus depredadores naturales, su alta capacidad reproductiva, la prohibición de su caza o la degradación de áreas de la mano del hombre son hipótesis que podrían explicar estos hechos. Así pues, estos vertebrados actúan como amplificadores de la infección diseminando la bacteria entre las garrapatas cuando estas se alimentan sobre ellos (Szabo et al. 2013).

A pesar de que aún se desconocen muchos elementos de la correlación ecológica entre *A. sculptum* y las capibaras, podemos señalar que el nexo entre *R. rickettsii*, *A. sculptum* y las capibaras mantiene el patógeno en la naturaleza. El ser humano sólo interviene como hospedador final de *A. sculptum* de manera accidental. No obstante, el hecho de que cada vez haya más zonas antropizadas donde encontremos capibaras, hace que la exposición del ser

humano a la picadura de garrapatas sea mayor, teniendo así mayor riesgo de contraer la enfermedad. Cabe destacar que en el sudeste de Brasil no solo la capibara es un hospedador primario de *A. sculptum* sino que también el caballo ejerce como hospedador y está asociado a altas infestaciones medioambientales de garrapatas.



Figura 2. Capibara adulta con sus crías.

Fuente: Agustin Estrada Peña, Universidad de Zaragoza, España

Otra especie de garrapata, *A. dubitatum*, utiliza como hospedador primario y en ocasiones único a la capibara. En zonas con grandes extensiones de agua y presencia de capibaras suele encontrarse asociada a *A. sculptum*, siendo prácticamente indistinguibles la una de la otra a simple vista. Sin embargo, *A. dubitatum* no está implicada en la transmisión del patógeno o en su mantenimiento entre las poblaciones de las capibaras (Pinter et al. 2011; Szabo et al. 2013).

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

A pesar de que el aumento de la vigilancia epidemiológica puede ser una de las razones principales del aumento de casos de Fiebre Manchada notificados en el estado de São Paulo en Brasil, no es posible ignorar la importancia del clima en la demarcación de las zonas de riesgo por la garrapata y por ende de la transmisión del patógeno. Como se ha mencionado en la sección anterior, las garrapatas tienen unas claras preferencias acerca del abanico de valores de temperatura y humedad que son capaces de soportar. De esta forma, debería ser posible construir un modelo simple que seleccionara las variables climáticas que delimiten las regiones apropiadas para la circulación del patógeno, y elaborar un sistema que permita comprender la forma en la que el clima delinea la prevalencia de la infección en humana, como una herramienta de información a la población a la hora de protegerse en sus actividades en tales zonas de riesgo. En la actualidad, tal asociación estadística solamente puede realizarse utilizando una amplia variedad de datos ecológicos y climáticos, y los datos de incidencia de la enfermedad según las unidades administrativas del estado. Estos datos están lejos de ser óptimos, pero constituyen la única fuente de información, ya que los datos de infección en las garrapatas son fragmentarios y no permiten extrapolar conclusiones a todo el territorio de interés.

El objetivo de este estudio es el de conocer si es posible realizar esa asociación estadística, entre diferentes variables climáticas y ambientales y la incidencia clínica de la Fiebre Manchada. Un objetivo secundario es obtener el grupo de variables que tienen un obvio impacto en el ciclo vital de la garrapata, y que puedan asociarse con la incidencia en humana de este proceso. En ambos casos, la zona objetivo del estudio es el estado de São Paulo.

5. MÉTODOS

Los modelos o asociaciones estadísticas son una herramienta que va a ser utilizada en este estudio para evaluar el impacto potencial del clima en la distribución de los componentes de un ecosistema. En este caso, tales componentes son los casos clínicos de Fiebre Manchada, (medidos como tasas de incidencia) que son una respuesta obvia a la abundancia de garrapatas infectadas y al contacto de la población con las mismas. El objetivo es entender los componentes ambientales, en este caso las diferentes combinaciones de temperatura y precipitación, que influyen en la presentación clínica de la enfermedad. Para ello se ha utilizado la documentación geográfica sobre la distribución de Fiebre Manchada en el estado de Sao Paulo. El propósito es pues encontrar la mejor combinación de variables climáticas que expliquen la incidencia o al menos la presencia o ausencia de la enfermedad, en un entorno espacial definido por las unidades administrativas del estado de São Paulo.

5.1 FUENTES DE DATOS:

5.1.1 Incidencia en humanos

La base de datos utilizada para conocer el número de casos corregido por 100.000 habitantes (incidencia) de la Fiebre Manchada en el estado de Sao Paulo se ha obtenido a través de la institución SUCEN (Superintendencia de Control de Endemias del Estado de Sao Paulo), que publica anualmente la situación actualizada de casos de Fiebre Manchada por municipio y por estado. Los casos confirmados en todo el país son notificados y registrados por el Ministerio de Salud de Brasil y se pueden consultar en la página del sistema de información de enfermedades de notificación. En nuestro caso, la tabla utilizada (Anexo 3) muestra el número de casos confirmados autóctonos de Fiebre Manchada Brasileña en el estado de Sao Paulo por municipio abarcando el periodo de 1998 a 2015. (Figura 3)

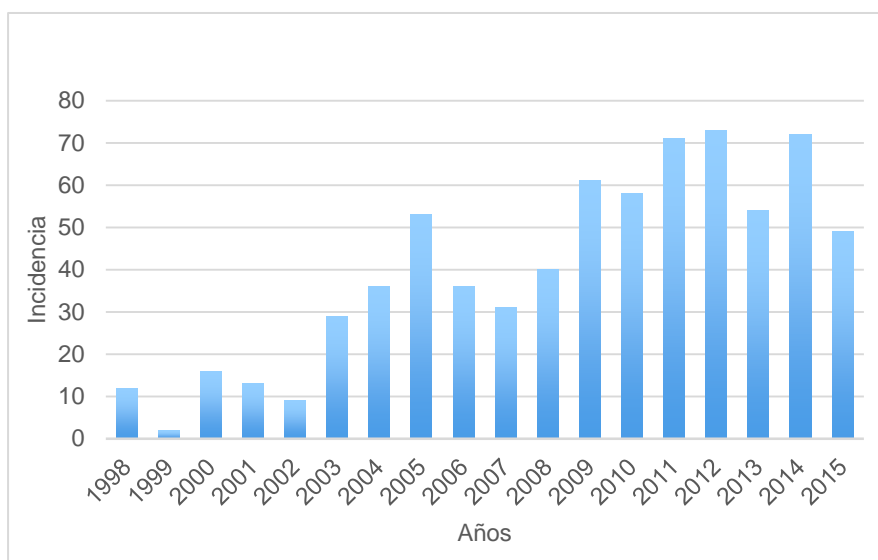


Figura 3: Evolución de incidencia de Fiebre Manchada en el estado de Sao Paulo

El estado de Sao Paulo (Anexos 1) cuenta con 645 municipios según los datos obtenidos de la página https://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%A3o_Paulo. (Fecha de consulta: 08 de septiembre de 2016) Sin embargo, no hay casos de la infección registrados en todos los municipios por lo que solo aparecen los que cuentan con al menos un caso.

Como puede observarse en la tabla (Anexo 3), el mayor número de casos se registra en el municipio de Campinas, con un total de 90 casos por 100,000 habitantes. Los municipios próximos a Campinas, como Valinhos o Piracicaba también cuentan con elevado número de casos registrados (Anexo 2). Se puede consultar esta información mediante la página web de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal de Sao Paulo, al que se puede acceder mediante el siguiente link: <http://www.saude.sp.gov.br/sucen-superintendencia-de-controle-de-endemias/programas/febre-maculosa/> (Fecha de consulta: 03 de febrero de 2016).

5.1.2 Datos del clima

Por otro lado, se ha utilizado una base de datos climáticos interpolados, conocida como WorldClim, con una resolución espacial de aproximadamente 1km² y que pueden ser utilizados para su integración en mapas o modelos espaciales. (Hijmans et al., 2002). Estos datos están considerados como la mejor fuente de datos climáticos de este tipo, y son imágenes, no tablas, que se obtienen mediante interpolaciones de los datos diarios de clima a partir de la red de estaciones de registro en todo el mundo (Hijmans et al., 2002). Aunque se

ha publicado que las imágenes de satélite tienen un mejor comportamiento estadístico debido a la ausencia de fenómenos de colinealidad, se prefiere el uso de WorldClim cuando se trata de obtener datos de periodos históricos, como es el caso. Los datos de WorldClim están accesibles de forma pública en <http://www.worldclim.org> (Fecha de consulta: 05 de marzo de 2016).

Los datos básicos recopilados por WorldClim incluyen la temperatura y la precipitación entre los años 1960 y 2000. Sin embargo, estos datos suelen ser de escasa utilidad cuando se intenta reconstruir el nicho ecológico de un organismo (o, en nuestro caso, de los componentes ambientales de un agente patógeno transmitido por vectores) por lo que es necesario acudir a lo que se conoce como variables bioclimáticas. Estas se producen por derivación y combinación de diferentes valores de la temperatura mensual y de la precipitación con el fin de generar variables biológicamente significativas. Estas variables representan tendencias anuales (por ejemplo, precipitación anual total o temperatura anual media) estacionales (por ejemplo, rango anual de temperatura y precipitación) y extremas (por ejemplo, temperatura del mes más frío o del mes más cálido, precipitación del trimestre más seco o más húmedo) que se pueden obtener libremente en el mismo servidor.

Las variables que hemos utilizado para establecer la relación entre la incidencia de la Fiebre Manchada y los datos climáticos están codificadas de la siguiente manera:

BIO 1	Temperatura media anual
BIO2	Rango medio diario (Media de las temperaturas máximas mensuales restadas por las medias mínimas)
BIO3	Isotermalidad (BIO2/BIO7) (* 100)
BIO4	Temperatura estacional (desviación estándar *100)
BIO5	Máxima temperatura del mes más cálido
BIO6	Mínima temperatura del mes más frío
BIO7	Rango anual de temperatura (BIO5-BIO6)
BIO8	Temperatura media del trimestre más húmedo
BIO9	Temperatura media del trimestre más seco
BIO10	Temperatura media del trimestre más cálido
BIO11	Temperatura media del trimestre más frío
BIO12	Precipitación anual
BIO13	Precipitación del mes más húmedo
BIO14	Precipitación del mes más seco
BIO15	Precipitación estacional (coeficiente de variación)
BIO16	Precipitación del trimestre más húmedo
BIO17	Precipitación del trimestre más seco
BIO18	Precipitación del trimestre más cálido
BIO19	Precipitación del trimestre más frío

Tabla 1: Variables climáticas.

Para procesar la información de índole geográfica (los datos de las fronteras de las unidades administrativas y las imágenes que contienen los datos de clima) se utilizó un sistema de información geográfica (Manifold 8). A través de este software, se traspasó la información del clima a los municipios del estado de Sao Paulo. A cada unidad administrativa se le asignó el valor medio de cada una de las variables climáticas de la tabla anterior. De esta forma, cada municipio tiene un valor de incidencia en el intervalo de tiempo observado, y una serie de variables explicativas con las que se tratará de efectuar una regresión múltiple que explique las tasas de incidencia. Sin embargo, nos enfrentamos a un problema a la hora de proceder a traspasar la información climática los diferentes municipios del estado: algunos

municipios tienen un tamaño menor al diámetro del pixel de las imágenes de las variables climáticas y por lo tanto aparecen sin datos. Estos municipios han debido de ser eliminados del posterior análisis estadístico, ya que carecen de variables explicativas de la incidencia.

Para desarrollar las regresiones múltiples entre las variables climáticas y la variable independiente (la incidencia clínica) se ha usado el software JMP. Se ha desarrollado un modelo de regresión múltiple, en el que los datos de incidencia siguen una distribución de Poisson. Se ha comprobado cuales eran las variables que proporcionaban el mejor ajuste, y se ha evitado el cruce de términos (o interacción entre variables explicativas, que inflan el modelo positivamente) y se han obtenido los coeficientes del modelo y la fiabilidad (p) de cada uno de ellos. Solamente aquellas variables con p significativamente menor que 0,05 han sido incluidas en el modelo final. El método de obtención de las mejores variables explicativas y del modelo de regresión múltiple es iterativo: el algoritmo busca combinaciones de variables que optimizan la respuesta de la variable incidencia a partir de las variables explicativas. La solución final se basa en el criterio de información de Akaike (Akaike. 1969) que obtiene el mejor modelo de regresión múltiple. Este modelo no es el “mejor” en términos de capacidad de predecir la variable incidencia, sino la mejor combinación de variables descriptivas que permite ajustar los datos de la variable independiente.

6. RESULTADOS

La mejor descripción de los datos de incidencia de la Fiebre Manchada en el estado de Sao Paulo se ha obtenido mediante la combinación de 8 variables climáticas, indicadas en la tabla 2:

BIO1	Temperatura media anual
BIO9	Temperatura media del trimestre más seco
BIO10	Temperatura media del trimestre más cálido
BIO11	Temperatura media del trimestre más frío
BIO12	Precipitación media anual
BIO16	Precipitación del trimestre más húmedo
BIO17	Precipitación del trimestre más seco
BIO19	Precipitación del trimestre más frío

Tabla 2: Variables climáticas significativas

El resultado es un modelo de regresión lineal múltiple $y = a + bx_1 + cx_2 + dx_3 + ex_4 + fx_5 + gx_6 + hx_7 + ix_8$, que consta de un término independiente (a) y de los ocho coeficientes que corresponden a las variables climáticas. La tabla 3 incluye los coeficientes de cada variable explicativa, el error estándar, el coeficiente Chi-2, y el valor de p para esa variable. La sustitución de los valores de los coeficientes en la ecuación anterior arroja la incidencia esperada por cada municipio.

VARIABLES	Coeficiente	Error std	Chi ²	P
Independiente	4,9741334	1,511097	11,57309	0,0007*
BIO1	1,308876	0,0681456	447,51462	<0,001*
BIO9	0,3662331	0,0308968	122,31621	<0,001*
BIO10	-0,648391	0,0400713	311,22865	<0,001*
BIO11	-1,062948	0,0470624	512,93884	<0,001*
BIO12	0,0113469	0,0016241	49,992555	<0,001*
BIO16	-0,024924	0,0033305	59,644866	<0,001*
BIO17	0,2518286	0,0131566	714,026567	<0,001*
BIO19	-0,269017	0,012649	983,10474	<0,001*

Tabla 3

A continuación, se pasan a detallar el significado de cada uno de los términos de la tabla: el término independiente hace referencia al término sin variable de la ecuación. Se trata de la pendiente en el origen de la curva. El resto de componentes son las variables significativas para los valores de la incidencia por municipios.

Cada coeficiente representa el valor ligado a cada una de las variables. La temperatura media anual (Bio1) está claramente implicada en la incidencia: el incremento de la temperatura media anual aumenta de manera proporcional la incidencia. Las variaciones de esta aumentan la incidencia, y debido al valor del coeficiente, es la variable que más influye en la incidencia: pequeños cambios en la temperatura media anual pueden producir grandes variaciones en el número de casos. Existen otras tres variables que están asociadas positivamente con la incidencia de la Fiebre Manchada en el estado de Sao Paulo, en concreto las llamadas Bio9 (temperatura media del trimestre más seco), Bio12 (Precipitación media anual) y Bio17 (Precipitación del trimestre más seco). El aumento o disminución de los valores de estas variables hacen incrementar o disminuir la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, otras variables están correlacionadas negativamente, es decir la variación de la incidencia está relacionada de forma inversa con los cambios en estas variables. Las variables climáticas que intervienen en el modelo de forma inversa son Bio10 (Temperatura media del trimestre más cálido), Bio11 (Temperatura media del trimestre más frío), Bio16 (Precipitación del trimestre más húmedo) y Bio19 (Precipitación del trimestre más frío).

La interpretación biológica de estas variables es obvia. Los factores que implican temperaturas altas, precipitaciones altas y/o precipitaciones altas en los periodos más secos del año favorecen la presencia y la abundancia de las garrapatas, y están correlacionadas positivamente con la incidencia. Las variables que implican temperaturas bajas, demasiada precipitación y una alta cantidad de lluvia en los momentos más fríos del año son perjudiciales, bien para la presencia de las garrapatas, bien para la actividad de los reservorios de la infección o bien para la actividad humana en las zonas en las que existen los vectores. Todas ellas contribuyen de forma inversa a los resultados del modelo: su aumento provoca una disminución de la incidencia. Por ejemplo, es de esperar que una zona cálida y húmeda sustente una cierta abundancia de las garrapatas, así como favorezca la actividad humana en el medio próximo a los vectores y a los reservorios. Sin embargo, la baja temperatura y la excesiva precipitación implican una disminución de la incidencia.

Cuando los datos de la ecuación anterior son comparados con los datos reales de prevalencia se puede observar el error medio producido por el ajuste del modelo (ver figura 4). Lo mayores errores se aprecian en la zona baja de la variable de incidencia. es decir, el error es

mayor en las zonas en las que existen pocos casos, mientras que el error disminuye en las zonas en las que existe una mayor incidencia. El modelo, pues, es capaz de discriminar las zonas de alta y baja incidencia, aunque sea incapaz de predecir, usando solamente las variables climáticas, la incidencia exacta de la enfermedad para cada municipio.

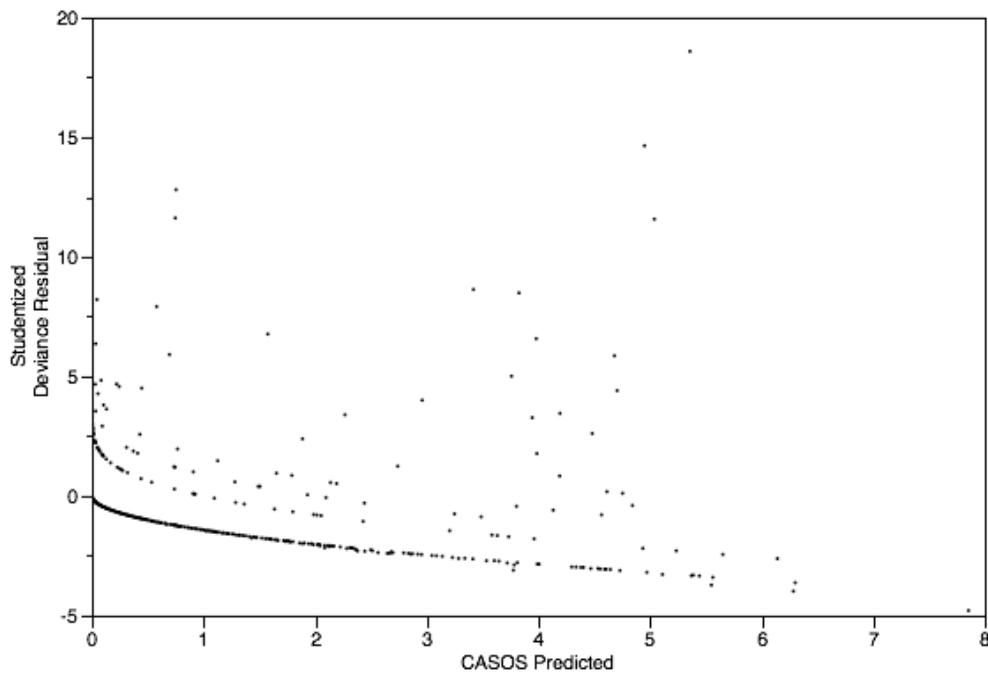


Figura 4: Error medio comparado con la incidencia real

7. DISCUSIÓN

Todo agente patógeno transmitido por un vector artrópodo y que circula a través de reservorios silvestres tiene un nicho ambiental o nicho ecológico. En el caso de la incidencia de la enfermedad en la especie humana, este nicho ecológico vendrá definido, además, por la intersección entre las zonas de confort del vector, del reservorio, y de las personas que en gran medida están en contacto con ellos. El objetivo no ha sido la caracterización de los focos en los que circula el agente patógeno, lo que precisaría, por un lado, de imágenes de uso del suelo de alta resolución, de difícil acceso, y de datos puntuales (con coordenadas) de los casos. Para este estudio solamente ha estado disponible la información a escala de las unidades municipales del estado.

Este trabajo ha demostrado que la Fiebre Manchada, producida por *Rickettsia rickettsii* tiene un nicho en la regional de estudio, y que gran parte de la variabilidad geográfica de la enfermedad puede explicarse por una combinación lineal de unas pocas variables climáticas que dan sentido ecológico a la transmisión de la enfermedad. El resto de factores dependen de una escala geográfica demasiado fina, que implica los usos del suelo y los factores sociales que implican el contacto humano con las zonas infectadas.

El estudio de la asociación entre variables ambientales y la incidencia de Fiebre Manchada es complejo debido a la múltiple causalidad que rodea la incidencia de esta enfermedad infecciosa. Los resultados muestran la importancia relativa de ciertas variables climáticas. En base a ellos, podemos dilucidar cuáles son los aspectos que podrían estar influyendo directa o indirectamente en la incidencia de Fiebre Manchada en el Estado de Sao Paulo.

La variable que mayor significación tiene en nuestro modelo es la temperatura media anual (coeficiente 1,308). Así, la variación de la temperatura media anual eleva la variación de la incidencia más de tres veces que si variara la temperatura media del trimestre más seco (coeficiente 0.36) la misma proporción o más de 100 veces la precipitación media anual (coeficiente de 0.011). El carácter re-emergente de la Fiebre Manchada en los últimos años podría estar ligado en parte a un aumento de las temperaturas medias anuales, que favorecen la multiplicación de la garrapata y acortan su ciclo vital. (Barcat, s.f.)

La segunda variable de mayor peso en el modelo en el modelo de regresión múltiple es la temperatura media del trimestre más frío con un coeficiente de -1,062. Ésta, junto con la precipitación media del trimestre más frío (-0.269) y del trimestre más húmedo (-0.025) deja

entrever que la incidencia disminuye conforme disminuye la temperatura y aumenta la precipitación. Las garrapatas que transmiten la Fiebre Manchada (*Amblyomma sculptum* en la zona de estudio) prefieren zonas relativamente cálidas y secas. Por ello, en zonas con más precipitación, no es de esperar que haya tantas garrapatas como en otras más secas y por tanto la incidencia será menor.

El modelo también nos muestra como afectan en mayor medida las temperaturas frías que las cálidas a la incidencia. A pesar de presentar ambas variables (temperatura media del trimestre más frío y temperatura media del trimestre más cálido) coeficiente negativo, tiene mayor peso la variable de temperatura media del trimestre más frío (-1,062). El frío afecta más de manera indirecta a la incidencia de Fiebre Manchada. La mayor incidencia ocurre en el periodo de estacionalidad del vector, que comprende de junio a octubre, aunque se registran casos a lo largo de todo el año (Pinter et al. 2011). Estos meses comprenden el trimestre más seco y el trimestre más frío. La variable temperatura media del trimestre más seco es positiva, es decir, proporcional al número de casos. La temperatura media del trimestre más frío tiene un coeficiente negativo. Una explicación de la importancia de este factor tiene que ver con el ciclo del vector. A partir de abril se produce la puesta de huevos y encontramos larvas y después ninfas (Pinter et al. 2011). Las pequeñas variaciones de temperatura pueden afectar directamente a las larvas y ninfas de garrapatas que no sobrevivirán a este periodo.

Para que las poblaciones de garrapatas aumenten considerablemente lo principal es que se den unas condiciones ambientales favorables para las fases de vida libre. Una vez establecida la condición ambiental favorable a la garrapata en el ambiente, es necesaria la presencia de hospedadores primarios, como las capibaras principalmente o también otros hospedadores como équidos o tapires. Por consiguiente, otra de las causas que afectan a la cantidad de garrapatas es, por ejemplo, la disminución de poblaciones de capibaras, que a su vez también se ven afectadas por el frío. Por otro lado, encontramos una relación inversamente proporcional cuando se trata de temperaturas medias de los meses más cálidos (enero, febrero y marzo) y de los meses más fríos (junio, julio y agosto) (Instituto Nacional de Meteorología Brasileño, 2016). Como ya hemos dicho, las especies de garrapatas que intervienen, en general prefieren ambientes secos y cálidos para vivir, por tanto, condiciones más extremas de frío, lluvia o calor no favorecen su supervivencia y en consecuencia la probabilidad de infección. No obstante, el frío no solo afecta a los vectores o a las capibaras, sino que la vida de las personas también se ve influenciada por las condiciones meteorológicas. En épocas de mucho frío, la gente sale menos al campo, en zonas rurales o silvestres y la exposición a las garrapatas es menor. Asimismo, las ropas largas que se usan

cuando hace más frío evitan en mayor medida la picadura de garrapatas. Se estima que se necesitan de 6-10 horas de parasitismo para que ocurra la inoculación del agente que produce la Fiebre Manchada. (Pinter et al., 2011) Por ese motivo la transmisión por picaduras de formas inmaduras es más común en ese periodo, no solo por la estacionalidad, sino que además las picaduras de las garrapatas adultas resultan más dolorosas y tienen a retirarse rápidamente del cuerpo.

El estado de São Paulo presenta la mayor densidad de población y los mayores índices de desarrollo del país, pero también presenta las mayores áreas de degradación de ecosistema, debido a factores antropológicos. De hecho, apenas queda un 13% de la cobertura de Bosque atlántico original. Las zonas más degradadas, las zonas agrícolas y con mayor población rural son las que presentan mayor potencial de ocurrencia de Fiebre Manchada. La relación entre la Fiebre Manchada y las áreas de agricultura puede ser justificada en algunos casos por la presencia de rebaños de capibaras, que son el hospedador de distintas especies de garrapatas (entre ellas *A. sculptum* y *A. dubitatum*) (Duarte Ribeiro, et al. 2013). La presencia de capibaras está asociada a una mayor población de garrapatas y a su vez, a una mayor circulación del patógeno, cuyo ciclo se amplifica continuamente a partir de las garrapatas que se nutren sobre capibaras infectadas, las cuales incitan nuevas capibaras. Como el reservorio no sufre la enfermedad, no produce mortalidad entre ellos.

Estos animales, que en la actualidad son el reservorio más relevante de la Fiebre Manchada para los humanos, no han cobrado importancia sino hasta mediados de la década de 1980. En estos años se produjeron varios hechos, que cambiaron radicalmente la forma en la que la capibara adquiere garrapatas de la especie *A. sculptum*, se infectan, e infectan nuevas garrapatas. Por un lado, la prohibición de su caza, que ha contribuido al aumento de sus poblaciones. Por otro, las transformaciones del hábitat que se han producido en el estado de Sao Paulo. La capibara es un animal herbívoro de gran plasticidad alimentaria que se adapta a elementos como maíz, soja, caña de azúcar y otros alimentos que podemos encontrar en cultivos en Brasil (Duarte Ribeiro et al. 2013). A partir de esa fecha, también se propició el cultivo de caña de azúcar como fuente combustible en Brasil, lo que supone mayor superficie de cultivos de caña de azúcar, alimento importante para las capibaras que viven en las cercanías de los cultivos.

Además, en su ambiente natural, la capibara nunca se acerca al bosque, la principal fuente de garrapatas, porque en esas zonas habita el jaguar, que es su principal predador. En las zonas antropizadas, la capibara pasa el día dentro del bosque, adquiriendo garrapatas que perpetúan la infección, mientras que por la noche sale a alimentarse de los cultivos de caña de

azúcar. Eso implica, por un lado, un mayor número de capibaras, al carecer de predadores y tener abundante alimento, por otro, animales más grandes que tienen más crías que también amplifican la infección en las garrapatas. Finalmente, la fragmentación del hábitat que provocan los cultivos, implica un mayor contacto entre las personas y las garrapatas infectadas por su alimentación sobre las capibaras.

Cabe destacar que muchos de los casos de Fiebre Manchada en humanos no llegan a ser registrados y que la base de datos utilizada tan solo refleja una parte de la realidad. La Fiebre Manchada es una enfermedad de notificación obligatoria cuando se detecta un caso en humanos en Brasil. Muchos infectados pueden ser asintomáticos o aún con síntomas, pueden no llegar a formar parte de las estadísticas oficiales por causas multifactoriales (Duarte Ribeiro, et al. 2013). Los síntomas iniciales generales pueden confundirse con otros diagnósticos y el tratamiento requerido es general para diferentes afecciones. (Pinter et al. 2011) También existe la posibilidad de que los casos no sean registrados porque el enfermo no acuda al médico o por falta de conocimiento por parte del personal sanitario respecto a la ocurrencia de la enfermedad.

Es por todo ello que la divulgación entre la población de información acerca de la enfermedad resulta fundamental, a fin de combatir una incidencia cada vez mayor.

8. CONCLUSIONES

Existe una relación entre las variables generales derivadas del clima y los casos de Fiebre Manchada en el estado de Sao Paulo (Brasil). Estas variables climáticas, por sí solas, no pueden explicar completamente la incidencia, pero sí conocer las zonas en las que existen casos. Es decir, además de las variables derivadas del uso del hábitat (cobertura vegetal) y del contacto humano con las zonas en las que existen reservorios y vectores, un modelo de regresión es capaz de explicar la incidencia de la enfermedad en humana.

De las variables estudiadas para la elaboración del modelo de regresión múltiple, aquellas que han resultado significativas son: temperatura anual media, temperatura media del trimestre más seco, temperatura media del trimestre más cálido, temperatura media del trimestre más frío, precipitación media anual, precipitación media de trimestre más húmedo, precipitación media de trimestre más seco y precipitación media de trimestre más frío.

Las temperaturas bajas, una precipitación media elevada y una alta cantidad de lluvia en los momentos más fríos del año son perjudiciales para la incidencia de Fiebre Manchada, ya que se ven afectados en distinta forma todos los eslabones de la cadena epidemiológica. La incidencia se ve favorecida por condiciones de temperaturas cálidas por lo que la Fiebre Manchada tenderá a tener una mayor incidencia en zonas con esta característica.

9. CONCLUSIONS

There is a relation between the general variables derived from the climate and the spotted fever cases in Sao Paulo State (Brazil). These climate variables are unable to completely explain on their own this incidence, but they allow us to identify the areas in which these cases will occur. In other words, besides the variables derived from the habitat usage (vegetative cover) and from the human contact with the areas in which reservoirs and vectors exist, a regression model is capable to explain the disease incidence in human beings.

From the studied variables for the development of the multiple regression model, those that were meaningful are: the average annual temperature, the average temperature of the driest quarter, the average temperature of the hottest quarter, the average temperature of the coldest quarter, the average annual rainfall, the average rainfall of the wettest quarter, the average rainfall of the driest quarter and the average rainfall of the coldest quarter.

The low temperatures, a high average annual rainfall and a high amount of precipitation in the coldest periods of the year are detrimental factors to the spotted fever's incidence, since they affect in different ways all the steps of the epidemiological chain. The incidence is facilitated by warm temperature conditions, so spotted fever will have a bigger incidence in areas with this characteristic.

10. VALORACIÓN PERSONAL

Este trabajo me ha permitido iniciarme en el mundo de la investigación, y adentrarme en el tema de las zoonosis, en el que personalmente me siento muy interesada. He aprendido a buscar información referenciada y contrastada y a redactar un trabajo científico con un vocabulario y forma acordes.

Pese a las dificultades que me supuso inicialmente la comprensión de la metodología del estudio, me siento muy satisfecha con el trabajo final y sobretodo con los conocimientos adquiridos, que espero que me sirvan para continuar investigando en un futuro próximo.

Agradezco a mi tutor, Agustín Estrada, sin cuya dedicación y profesionalidad no me habría sido posible conseguir este resultado.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Abarca, K. & Oteo, J.A., (2014). Aproximación clínica y principales rickettsiosis transmitidas por garrapatas presentes en Latinoamérica. *Revista chilena de infectología*, 31(5), pp. 569–576.
- Akaike, H., (1969). Fitting autoregressive models for prediction. *Annals of the institute of Statistical Mathematics*, 21(1), 243-247.
- Ausina Ruiz, V. y Moreno Guillén, S., 2006. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y Microbiología clínica*, Madrid: Médica Panamericana.
- Barcat, J. A. (n.d.). El calentamiento global, las garrapatas y la ehrlichiosis. *Medicina (Buenos Aires)*, 66(5), 489–491.
- Campos, S.D.E., da Cunha, N. C. & Pereira Almosny, N.R., (2016). Brazilian Spotted Fever with an Approach in Veterinary Medicine and One Health Perspective, *Veterinary medicine international*, 2016.
- Dahlgren, F.S. et al., (2012). Fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1999-2007. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 86(4), pp.713–719.
- Duarte Ribeiro, M. et al., (2013). Factores ambientais envolvidos na epidemiologia da febre Maculosa no estado de São Paulo. *Hygeia*, 9(16), pp.103–114. Disponible en línea: <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/20927>. [Consultado en: 17 de mayo, 2016]
- Estrada Peña, A., (2015). *Garrapatas : morfología, fisiología y ecología*, Zaragoza: Servet.
- Estripeaut, D. et al. 2007. Rocky mountain spotted fever, Panama. *Emerging infectious diseases*, 13(11), 1763. Disponible en línea: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/11/07-0931>. [Consultado en 23 de abril, 2016]
- Ferraz, K.M. et al., (2009). Distribution of Capybaras in an Agroecosystem, Southeastern Brazil, Based on Ecological Niche Modeling. *Journal of Mammalogy*, 90(1), pp.189–194.
- Fuentes, L., (1986). Ecological study of Rocky Mountain spotted fever in Costa Rica. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 35(1), pp.192–196.
- Gibbons, R.J., (1939). Survey of Rocky Mountain Spotted Fever and Sylvatic Plague in Western Canada during 1938. *Canadian Public Health Journal*, 30(4), pp.184–187.
- Google, (s.f.) *Mapa de Sao Paulo, Brasil* en Google Maps
<https://www.google.es/maps/place/Estado+de+S%C3%A3o+Paulo,+Brasil/@->

- [15.6227383,-](#)
[54.6483426,4.17z/data=!4m5!3m4!1s0x94ce597d462f58ad:0x1e5241e2e17b7c17!8m2!3d-22.3907139!4d-48.9990234](#) [Consultado: 10 Septiembre 2016]
- Hidalgo, M. et al., (2007). Rocky Mountain Spotted Fever, Colombia. *Emerging Infectious Disease journal*, 13(7), p.1058.
- Hijmans, R.J. et al., (2005). Very high resolution interpolated climate surfaces for global land areas. *International Journal of Climatology*, 25(15), pp.1965–1978.
- Instituto Nacional de Meteorologia, (2016), *Períodos de Maiores e Menores Temperaturas e Pluviosidades Climatológicas*, Disponible en:
<http://www.inmet.gov.br/portal/index.php?r=clima/mesTempo> [Consultado en: 01 de septiembre, 2016]
- Keesing, F. et al., (2010) Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*, 468(7324), pp.647–652.
- Labruna, M. B., et al.. (2011). Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Revista MVZ Córdoba*, 16(2), 2435-2457.
- Nava, S. et al., (2014). Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum* Koch, 1844, and *Amblyomma sculptum* Berlese, 1888 (Ixodida: Ixodidae), *Ticks and Tick-borne Diseases*, 5(3), pp.252–276.
- Paddock, C.D. et al., (2008). Rocky Mountain Spotted Fever in Argentina. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 78(4), pp.687–692.
- Parola, P. et al., (2013). Update on tick-borne rickettsioses around the world: A geographic approach. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4), pp.657–702.
- Pinter, A. et al., (2011). Febre Maculosa Brasileira. *Suplemento BEPA*, 8 (1), Octubre, pp.32–51.
- Secretaria do Estado da Saude, (s.f.), *Febre Maculosa*, <http://www.saude.sp.gov.br/sucen-superintendencia-de-controle-de-endemias/programas/febre-maculosa/> [Consultado: 03 de febrero de 2016]
- Portal da Saude, (2014), *Febre Maculosa*, <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/693-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/febre-maculosa/11269-situacao-epidemiologica-dados> [Consultado: 03 de febrero de 2016]

- Socolovschi, C. et al., (2009). The relationship between spotted fever group rickettsiae and ixodid ticks, *Veterinary Research*, 40(2).
- Soler-tovar, D. et al., (2013). Pérdida de biodiversidad: un factor determinante en el aumento de enfermedades infecciosas compartidas entre humanos y animales. *Biodiversidad Colombia*, (2), pp.53–62.
- Süss, J. et al., (2008). What makes ticks tick? Climate change, ticks, and tick-borne diseases. *Journal of Travel Medicine*, 15(1), pp.39–45.
- Szabo, M.P.J. et al., (2013). Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 3, pp.30–38.
- Wikipedia, (2016), *São Paulo*. Disponible en:
[https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A3o Paulo&oldid=46661351](https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A3o_Paulo&oldid=46661351)
[Consultado: 08 de septiembre, 2016]
- WorldClim - Global Climate Data, (s.f.), *Bioclim*, Disponible en:
<http://www.worldclim.org/bioclim> [Consultado: 03 de marzo, 2016]
- Zarza, H., Suzán, G. & Ávila, R., (2013). Ecología de enfermedades en vida silvestre. *Revista Latinoamericana de Conservación*, 3(2), pp.54–57.
- Zavala-Castro, J.E. et al., (2006). Fatal Human Infection with *Rickettsia rickettsii*, Yucatán, Mexico. *Emerging Infectious Diseases*, 12(4), pp.672–674

ANEXO 1

Situación de Sao Paulo en el mapa de Brasil

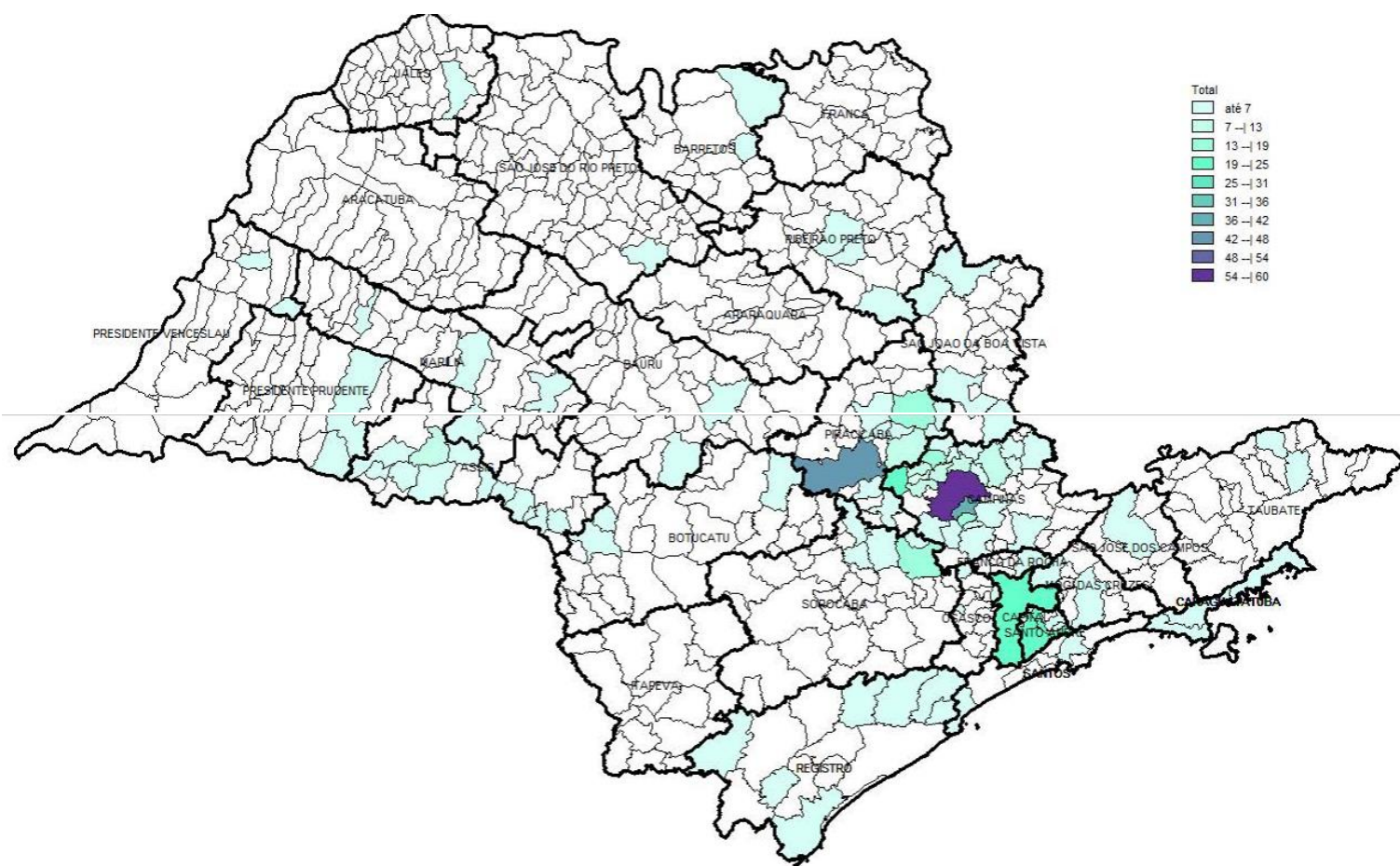
(Fuente: Google Maps s.f.)



ANEXO 2

Mapa del estado de Sao Paulo. Incidencia de Fiebre Manchada por municipio. Año 2011

(Fuente: Portal da Saude do Brasil, 2014)



ANEXO 3

Tabla de casos confirmados de FM en el estado de Sao Paulo por municipio 1998-2015* (hasta 09/15)

Município	CASOS	Município	CASOS	Município	CASOS
Campinas	90	Ribeirão Preto	3	Osvaldo Cruz	1
Piracicaba	64	Itatiba	3	Rio das Pedras	1
Valinhos	48	Conchal	3	Echaporã	1
Jaguariúna	30	Indaiatuba	3	Jaborandi	1
São Bernardo do Campo	30	Queluz	3	Fernandópolis	1
Pedreira	29	Lindóia	3	Guaíra	1
Santo André	26	Maracáí	3	Santa Rita do Passa	1
Sao Paulo	24	Salto Grande	3	Pompéia	1
Santa Bárbara d'Oeste	23	Ibirarema	2	Cravinhos	1
Vinhedo	22	Mogi Guaçu	2	Itajobi	1
Araras	17	Serra Negra	2	Tupi Paulista	1
Cosmópolis	17	Itapira	2	Águas de Lindóia	1
Itu	16	Atibaia	2	Tambaú	1
Diadema	14	Pedro de Toledo	2	Flora Rica	1
Paulínia	13	Tarumã	2	Oriente	1
Americana	12	São José dos Campos	2	Manduri	1
Américo de Campos	12	Socorro	2	Garça	1
Limeira	11	Ourinhos	2	Jaú	1
Mogi das Cruzes	10	Capivari	2	Ipeúna	1
Salto	9	Monte Mor	2	Lençóis Paulista	1
Assis	8	Pirajui	2	Juquiá	1
Sumaré	8	Pirapora do Bom Jesus	2	Estiva Gerbi	1
Nova Odessa	6	Miracatu	2	Rio Claro	1
Jundiaí	6	Itariri	2	Santa Gertrudes	1
Caraguatatuba	6	Praia Grande	1	Platina	1
Mococa	5	Santos	1	Boituva	1
Rancharia	5	Guarujá	1	Rio Grande da Serra	1
Cordeirópolis	5	Iporanga	1	São Pedro	1
Monte Alegre do Sul	5	Cananéia	1	Engenheiro Coelho	1
Louveira	5	Mauá	1	Cruzeiro	1
Ubatuba	5	Itupeva	1	Iepê	1
Artur Nogueira	4	Canitar	1	Cruzália	1
Cândido Mota	4	Ipauçu	1	Holambra	1
Porto Feliz	3	Mairiporã	1	Anhembi	1
Ribeirão Pires	3	Guarulhos	1	Silveiras	1
São Sebastião	3	Cajati	1	Morungaba	1
Peruíbe	3	Osasco	1	Tietê	1
Chavantes	3	Vargem Grande Paulista	1		
Santo Antônio de Posse	3	Irapuã	1	TOTAL	715

